

What is claimed is:

1. A transgenic nonhuman mammal whose germ or somatic cells contain (i) a first heterologous nucleic acid sequence encoding a transcriptional activator whose expression is under the control of a CaMKII α promoter and (ii) a second heterologous nucleic acid sequence encoding a protein whose expression is under the control of a promoter responsive to the transcriptional activator in a regulatable manner.
- 10 2. The transgenic nonhuman mammal of claim 1, wherein the transcriptional activator comprises rtTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.
- 15 3. The transgenic nonhuman mammal of claim 1, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.
- 20 4. The transgenic nonhuman mammal of claim 3, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.
- 25 5. The transgenic nonhuman mammal of claim 3, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is induced by doxycycline.
- 30 6. The transgenic nonhuman mammal of claim 1, wherein the transcriptional activator comprises tTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.

7. The transgenic nonhuman mammal of claim 6, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.
- 5
8. The transgenic nonhuman mammal of claim 7, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.
- 10
9. The transgenic nonhuman mammal of claim 7, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is repressed by doxycycline.
- 15
10. The transgenic nonhuman mammal of claim 1, wherein the mammal is selected from the group consisting of a mouse, a rat, a sheep, a cow, a dog, a pig, and a primate.
- 20
11. A mammalian cell comprising (i) a heterologous first nucleic acid sequence encoding a transcriptional activator whose expression is under the control of a CaMKII α promoter and (ii) a second heterologous nucleic acid sequence encoding a protein whose expression is under the control of a promoter responsive to the transcriptional activator in a regulatable manner.
- 25
12. The mammalian cell of claim 11, wherein the transcriptional activator comprises rtTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.
- 30

13. The mammalian cell of claim 11, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.

5 14. The mammalian cell of claim 13, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.

10 15. The mammalian cell of claim 13, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is induced by doxycycline.

15 16. The mammalian cell of claim 11, wherein the transcriptional activator comprises tTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.

20 17. The mammalian cell of claim 16, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.

18. The mammalian cell of claim 17, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.

25 19. The mammalian cell of claim 17, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is repressed by doxycycline.

30 20. The mammalian cell of claim 11, wherein the cell is an oocyte, an embryonic stem cell or a neuronal cell.

5 21. A composition of matter comprising (i) a first nucleic acid encoding a transcriptional activator whose expression is under the control of a CaMKII α promoter and (ii) a second nucleic acid encoding a protein whose expression is under the control of a promoter responsive to the transcriptional activator in a regulatable manner.

10 22. The composition of matter of claim 21, wherein the first and second nucleic acids exist in the same nucleic acid molecule.

15 23. The composition of matter of claim 21, wherein the transcriptional activator comprises rtTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.

20 24. The composition of matter of claim 21, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.

25 25. The composition of matter of claim 24, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.

30 26. The composition of matter of claim 24, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is induced by doxycycline.

30 27. The composition of matter of claim 21, wherein the transcriptional activator comprises tTA and the promoter of the second nucleic acid sequence comprises a tetracycline-responsive sequence.

28. The composition of matter of claim 27, wherein the protein encoded by the second nucleic acid sequence is a calcineurin inhibitor.

5

29. The composition of matter of claim 28, wherein the calcineurin inhibitor comprises the carboxy-terminal autoinhibitory sequence of calcineurin.

10 30. The composition of matter of claim 28, wherein the expression of the calcineurin inhibitor is repressed by doxycycline.

15 31. A method for determining whether an agent inhibits long-term potentiation in a mammal comprising

(a) administering the agent to the transgenic mammal of claim 5, to which doxycycline has been administered;

(b) measuring the resulting long-term potentiation in the mammal; and

(c) comparing the long-term potentiation so measured to the long-term potentiation measured in a control transgenic mammal of claim 5 to which doxycycline, but no agent, has been administered, a decrease in long-term potentiation relative to the control mammal indicating that the agent inhibits long-term potentiation in a mammal.

20

25 32. A method for determining whether an agent inhibits long-term potentiation in a cell comprising

(a) contacting a cultured hippocampal sample from the brain of the transgenic mammal of claim 5

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328
2329
2330
2331
2332
2333
2334
2335
2336
2337
2338
2339
2340
2341
2342
2343
2344
2345
2346
2347
2348
2349
2350
2351
2352
2353
2354
2355
2356
2357
2358
2359
2360
2361
2362
2363
2364
2365
2366
2367
2368
2369
2370
2371
2372
2373
2374
2375
2376
2377
2378
2379
2380
2381
2382
2383
2384
2385
2386
2387
2388
2389
2390
2391
2392
2393
2394
2395
2396
2397
2398
2399
23910
23911
23912
23913
23914
23915
23916
23917
23918
23919
23920
23921
23922
23923
23924
23925
23926
23927
23928
23929
23930
23931
23932
23933
23934
23935
23936
23937
23938
23939
23940
23941
23942
23943
23944
23945
23946
23947
23948
23949
23950
23951
23952
23953
23954
23955
23956
23957
23958
23959
23960
23961
23962
23963
23964
23965
23966
23967
23968
23969
23970
23971
23972
23973
23974
23975
23976
23977
23978
23979
23980
23981
23982
23983
23984
23985
23986
23987
23988
23989
23990
23991
23992
23993
23994
23995
23996
23997
23998
23999
239100
239101
239102
239103
239104
239105
239106
239107
239108
239109
239110
239111
239112
239113
239114
239115
239116
239117
239118
239119
239120
239121
239122
239123
239124
239125
239126
239127
239128
239129
239130
239131
239132
239133
239134
239135
239136
239137
239138
239139
239140
239141
239142
239143
239144
239145
239146
239147
239148
239149
239150
239151
239152
239153
239154
239155
239156
239157
239158
239159
239160
239161
239162
239163
239164
239165
239166
239167
239168
239169
239170
239171
239172
239173
239174
239175
239176
239177
239178
239179
239180
239181
239182
239183
239184
239185
239186
239187
239188
239189
239190
239191
239192
239193
239194
239195
239196
239197
239198
239199
239200
239201
239202
239203
239204
239205
239206
239207
239208
239209
239210
239211
239212
239213
239214
239215
239216
239217
239218
239219
239220
239221
239222
239223
239224
239225
239226
239227
239228
239229
239230
239231
239232
239233
239234
239235
239236
239237
239238
239239
2392310
2392311
2392312
2392313
2392314
2392315
2392316
2392317
2392318
2392319
2392320
2392321
2392322
2392323
2392324
2392325
2392326
2392327
2392328
2392329
2392330
2392331
2392332
2392333
2392334
2392335
2392336
2392337
2392338
2392339
23923310
23923311
23923312
23923313
23923314
23923315
23923316
23923317
23923318
23923319
23923320
23923321
23923322
23923323
23923324
23923325
23923326
23923327
23923328
23923329
23923330
23923331
23923332
23923333
23923334
23923335
23923336
23923337
23923338
23923339
239233310
239233311
239233312
239233313
239233314
239233315
239233316
239233317
239233318
239233319
239233320
239233321
239233322
239233323
239233324
239233325
239233326
239233327
239233328
239233329
239233330
239233331
239233332
239233333
239233334
239233335
239233336
239233337
239233338
239233339
2392333310
2392333311
2392333312
2392333313
2392333314
2392333315
2392333316
2392333317
2392333318
2392333319
2392333320
2392333321
2392333322
2392333323
2392333324
2392333325
2392333326
2392333327
2392333328
2392333329
2392333330
2392333331
2392333332
2392333333
2392333334
2392333335
2392333336
2392333337
2392333338
2392333339
23923333310
23923333311
23923333312
23923333313
23923333314
23923333315
23923333316
23923333317
23923333318
23923333319
23923333320
23923333321
23923333322
23923333323
23923333324
23923333325
23923333326
23923333327
23923333328
23923333329
23923333330
23923333331
23923333332
23923333333
23923333334
23923333335
23923333336
23923333337
23923333338
23923333339
239233333310
239233333311
239233333312
239233333313
239233333314
239233333315
239233333316
239233333317
239233333318
239233333319
239233333320
239233333321
239233333322
239233333323
239233333324
239233333325
239233333326
239233333327
239233333328
239233333329
239233333330
239233333331
239233333332
239233333333
239233333334
239233333335
239233333336
239233333337
239233333338
239233333339
2392333333310
2392333333311
2392333333312
2392333333313
2392333333314
2392333333315
2392333333316
2392333333317
2392333333318
2392333333319
2392333333320
2392333333321
2392333333322
2392333333323
2392333333324
2392333333325
2392333333326
2392333333327
2392333333328
2392333333329
2392333333330
2392333333331
2392333333332
2392333333333
2392333333334
2392333333335
2392333333336
2392333333337
2392333333338
2392333333339
23923333333310
23923333333311
23923333333312
23923333333313
23923333333314
23923333333315
23923333333316
23923333333317
23923333333318
23923333333319
23923333333320
23923333333321
23923333333322
23923333333323
23923333333324
23923333333325
23923333333326
23923333333327
23923333333328
23923333333329
23923333333330
23923333333331
23923333333332
23923333333333
23923333333334
23923333333335
23923333333336
23923333333337
23923333333338
23923333333339
239233333333310
239233333333311
239233333333312
239233333333313
239233333333314
239233333333315
239233333333316
239233333333317
239233333333318
239233333333319
239233333333320
239233333333321
239233333333322
239233333333323
239233333333324
239233333333325
239233333333326
239233333333327
239233333333328
239233333333329
239233333333330
239233333333331
239233333333332
239233333333333
239233333333334
239233333333335
239233333333336
239233333333337
239233333333338
239233333333339
2392333333333310
2392333333333311
2392333333333312
2392333333333313
2392333333333314
2392333333333315
2392333333333316
2392333333333317
2392333333333318
2392333333333319
2392333333333320
2392333333333321
2392333333333322
2392333333333323
2392333333333324
2392333333333325
2392333333333326
2392333333333327
2392333333333328
2392333333333329
2392333333333330
2392333333333331
2392333333333332
2392333333333333
2392333333333334
2392333333333335
2392333333333336
2392333333333337
2392333333333338
2392333333333339
23923333333333310
23923333333333311
23923333333333312
23923333333333313
23923333333333314
23923333333333315
23923333333333316
23923333333333317
23923333333333318
23923333333333319
23923333333333320
23923333333333321
23923333333333322
23923333333333323
23923333333333324
23923333333333325
23923333333333326
23923333333333327
23923333333333328
23923333333333329
23923333333333330
23923333333333331
23923333333333332
23923333333333333
23923333333333334
23923333333333335
23923333333333336
23923333333333337
23923333333333338
23923333333333339
239233333333333310
239233333333333311
239233333333333312
239233333333333313
239233333333333314
239233333333333315
239233333333333316
239233333333333317
239233333333333318
239233333333333319
239233333333333320
239233333333333321
239233333333333322
239233333333333323
239233333333333324
239233333333333325
239233333333333326
239233333333333327
239233333333333328
239233333333333329
239233333333333330
239233333333333331
239233333333333332
239233333333333333
239233333333333334
239233333333333335
239233333333333336
239233333333333337
239233333333333338
239233333333333339
2392333333333333310
2392333333333333311
2392333333333333312
2392333333333333313
2392333333333333314
2392333333333333315
2392333333333333316
2392333333333333317
2392333333333333318
2392333333333333319
2392333333333333320
2392333333333333321
2392333333333333322
2392333333333333323
2392333333333333324
2392333333333333325
2392333333333333326
2392333333333333327
2392333333333333328
2392333333333333329
2392333333333333330
2392333333333333331
2392333333333333332
2392333333333333333
2392333333333333334
2392333333333333335
2392333333333333336
2392333333333333337
2392333333333333338
2392333333333333339
23923333333333333310
23923333333333333311
23923333333333333312
23923333333333333313
23923333333333333314
23923333333333333315
23923333333333333316
23923333333333333317
23923333333333333318
23923333333333333319
23923333333333333320
23923333333333333321
23923333333333333322
23923333333333333323
23923333333333333324
23923333333333333325
23923333333333333326
23923333333333333327
23923333333333333328
23923333333333333329
23923333333333333330
23923333333333333331
23923333333333333332
23923333333333333333
23923333333333333334
23923333333333333335
23923333333333333336
23923333333333333337
23923333333333333338
23923333333333333339
239233333333333333310
239233333333333333311
239233333333333333312
239233333333333333313
239233333333333333314
239233333333333333315
239233333333333333316
239233333333333333317
239233333333333333318
239233333333333333319
239233333333333333320
239233333333333333321
239233333333333333322
239233333333333333323
239233333333333333324
239233333333333333325
239233333333333333326
239233333333333333327
239233333333333333328
239233333333333333329
239233333333333333330
239233333333333333331
239233333333333333332
239233333333333333333
239233333333333333334
239233333333333333335
239233333333333333336
239233333333333333337
239233333333333333338
239233333333333333339
2392333333333333333310
2392333333333333333311
2392333333333333333312
2392333333333333333313
2392333333333333333314
2392333333333333333315
2392333333333333333316
2392333333333333333317
2392333333333333333318
2392333333333333333319
2392333333333333333320
2392333333333333333321
2392333333333333333322
2392333333333333333323
2392333333333333333324
2392333333333333333325
2392333333333333333326
2392333333333333333327
2392333333333333333328
2392333333333333333329
2392333333333333333330
2392333333333333333331
2392333333333333333332
2392333333333333333333
2392333333333333333334
2392333333333333333335
2392333333333333333336
2392333333333333333337
2392333333333333333338
2392333333333333333339
23923333333333333333310
23923333333333333333311
23923333333333333333312
23923333333333333333313
23923333333333333333314
23923333333333333333315
23923333333333333333316
23923333333333333333317
23923333333333333333318
23923333333333333333319
23923333333333333333320
23923333333333333333321
23923333333333333333322
23923333333333333333323
23923333333333333333324
23923333333333333333325
23923333333333333333326
23923333333333333333327<br

with the agent, wherein the cells of the sample have been exposed to doxycycline;

(b) measuring the resulting long-term potentiation in the hippocampal sample; and

5 (c) comparing the long-term potentiation so measured to the long-term potentiation measured in a hippocampal sample from a control transgenic mammal of claim 5, wherein the cells of the sample have been exposed to doxycycline, but no agent, a decrease in long-term potentiation relative to the control mammal indicating that the agent inhibits long-term potentiation in a mammal.

10 15 33. A method for determining whether an agent inhibits long-term memory formation, retention or recall in a mammal, which comprises

15 (a) administering the agent to the transgenic mammal of claim 5, to which doxycycline has been administered;

20 (b) measuring the memory formation, retention, or recall of the mammal in (a) via a behavioral test;

25 (c) comparing the memory formation, retention, or recall so measured to that of a control transgenic mammal of claim 5 to which doxycycline, but no agent, has been administered, a decrease in memory formation, retention, or recall relative to the control mammal indicating that the agent inhibits memory formation, retention, or recall.

34. The method of claim 33, wherein the behavioral test is selected from the group consisting of the Barnes circular maze, the novel object recognition task, an object exploration task, the Morris water maze and the 8-arm radial maze.